

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. SCHÖLMERICH  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Mikrobiologischer Nachweis von Krankheitserregern aus Galle:  
Retrospektive Analyse zu Keimspektrum und Assoziation klinischer  
Faktoren mit dem Nachweis von resistenten Erregern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von Lea Hoegerl

2009



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. SCHÖLMERICH  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Mikrobiologischer Nachweis von Krankheitserregern aus Galle:  
Retrospektive Analyse zu Keimspektrum und Assoziation klinischer  
Faktoren mit dem Nachweis von resistenten Erregern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von Lea Hoegerl

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Glück
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Pompiliu Piso
Tag der mündlichen Prüfung:	19. Oktober 2009

## **Meinen Eltern**

# **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>1     Einleitung</b>	
1.1   Akute Cholangitis und ihre Behandlung	3
1.2   Komplikationsraten und Letalität der akuten Cholangitis	5
1.3   Bakterielle Besiedlung der Gallenwege	7
1.4   Keimspektrum und Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika	8
1.5   Ziel der Arbeit	12
<b>2     Material und Methoden</b>	13
<b>3     Ergebnisse</b>	18
<b>4     Diskussion</b>	26
<b>5     Zusammenfassung</b>	33
<b>6     Literaturverzeichnis</b>	35
<b>7     Danksagung</b>	40
<b>8     Lebenslauf</b>	41

# **1 Einleitung**

## **1.1 Akute Cholangitis und ihre Behandlung**

Die akute Cholangitis stellt eine schwerwiegende und zum Teil lebensbedrohliche Gallenwegsinfektion dar. Sie wird hauptsächlich durch bakterielle Infektion verursacht [Afdhal,2008] und ist fast immer sekundärer Natur, das heißt Folge eines Abflusshindernisses [Allescher,1996]. Die Cholangitis ist die häufigste Komplikation der Cholelithiasis. Als Folge der Gallengangsobstruktion kommt es zu einer ascendierenden Besiedlung und Infektion der Gallenwege durch Darmbakterien, wobei es sich in 30-80% der Fälle um Mischinfektionen handelt [Lubasch,2000]. Die akute Cholangitis wurde erstmalig 1877 von Charcot beschrieben. Die in bis zu 70% der Fälle gemeinsam vorkommenden Leitsymptome Oberbauchschmerz, Fieber und Ikterus werden deshalb auch als Charcot- Trias bezeichnet [Schettler,1998]. Seit dieser Zeit, als die Erkrankung - falls nicht operativ behandelt - mit einer Mortalitätsrate von fast 100% assoziiert war, wurden zahlreiche nicht-operative Verfahren zur Dekompression der Gallenwege entwickelt, um somit die Notwendigkeit, sehr kranke Patienten einer Notoperation unterziehen zu müssen, herabzusetzen [van den Hazel,1994]. Diese nicht-operativen Verfahren sind zum Beispiel die ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie) und die PTCD (perkutane transhepatische Cholangiographie oder -drainage).

Die ERCP ist eine Röntgenkontrastdarstellung der Gallengänge bzw. -blase und des Pankreasgangsystems, bei der das Kontrastmittel unter Röntgenkontrolle retrograd im

Rahmen einer endoskopischen Duodenoskopie eingebracht wird [Pschyrembel,1989]. Sie hat sich als Standardverfahren bei der Behandlung von Patienten mit Gallenwegserkrankungen etabliert [Lubasch,2000]. Die ERCP stellt somit ein Verfahren dar, welches bei Patienten mit einer Cholestase zur Diagnose und Behandlung von Choledochussteinen und biliären Stenosen eingesetzt wird (gleichzeitig ist Biopsie, Papillotomie sowie endoskopische Extraktion papillennaher Gallensteine möglich), aber der retrograde Zugang kann durch Obstruktionen, Strikturen oder Anastomosen verlegt sein [Keaveny,2000; Pschyrembel,1989; Schettler,1998].

Die PTCD ist ein radiologisches Verfahren der direkten Choleographie, bei dem das Röntgenkontrastmittel mit Hilfe einer Hohlnadel in Lokalanästhesie perkutan unter Punktion der Leber in das Gallenwegssystem eingebracht wird. Die PTCD als invasiveres Verfahren kommt dann zum Einsatz, wenn eine ERCP nicht möglich ist (z.B. Z. n. Billroth-II-Resektion, Z. n. Anlage einer biliodigestiven Anastomose, bei Pylorus- oder Duodenalstenosen), nicht erfolgreich war (kompletter Gangabbruch, Papillenstenose), oder aus anderen Gründen kontraindiziert ist [Afdhal,2008; Allescher,1996 Carpenter,1998]. Die Durchführung einer PTCD setzt gestaute Gallengänge voraus, da sonst eine Punktion meist nicht möglich ist. Sie eignet sich auch, die Gallengänge bei Patienten mit einer purulenten Cholangitis zu drainieren. Die PTCD ist gewöhnlich eine temporäre Maßnahme, welche es z.B. erlaubt, den Zustand von septischen Patienten vor einer definitiven Therapie zu stabilisieren.

Unglücklicherweise können beide Verfahren direkt während der Untersuchung durch Verschleppung von Mikroorganismen zu einer iatrogenen akuten Cholangitis oder auch



indirekt durch Platzierung einer Endoprothese in den Gallentrakt zu einer höheren Anfälligkeit für immer wieder auftretende Cholangitiden [van den Hazel,1996] und im schlimmsten Fall zu einer biliären Sepsis [Lubasch,2000] führen. Dieser Sachverhalt macht eine kritische Bewertung der Antibiotika erforderlich, die bei der Behandlung von Gallenwegsinfektionen und auch bei der prophylaktischen Gabe vor PTCD und ERCP eingesetzt werden [van den Hazel,1994].

## **1.2 Komplikationsraten und Letalität der akuten Cholangitis**

Auch heute sind trotz der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten Gallenwegsinfektionen weiterhin mit einer relevanten Morbidität und Mortalität verbunden. Insbesondere bei der Entwicklung einer biliären Sepsis kann sich rasch ein septisches Multiorganversagen verbunden mit einer sehr hohen Letalität ausbilden [DenBesten,1989].

Bei Patienten, die eine ERCP erhalten, stellt die biliäre Sepsis die schwerwiegendste Komplikation dar. Abhängig vom klinischen Zustand vor der Untersuchung und den Vorerkrankungen beträgt die Inzidenz dieser Komplikation bis zu 20% mit einer Mortalitätsrate von bis zu 10% [Lubasch,2000]. Nach der Implantation einer Endoprothese in die Gallenwege bei einer ERCP steigt die Häufigkeit einer Bakteriämie von zuvor 3,6% auf bis zu 10% [Lorenz,1998].

Komplikationen bei PTCD, wie zum Beispiel Sepsis, Blutungen, biliäre Peritonitis aufgrund eines biliären Lecks und Fistelbildungen zwischen den Gallengängen und dem

vaskulären System wurden bei 7 bis 30% der Untersuchungen beobachtet, bedeutende akute Komplikationen bei der Durchführung der PTCD wie eine schwere Sepsis, schwere Blutung oder Tod kamen in 5 bis 10% der Untersuchungen vor [Keaveny,2000].

Obwohl eine operative Dekompression der Gallengänge bei den meisten Patienten primär gut gelingt, kommt es aber durch perioperative Komplikationen (z.B. Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse, nosokomiale Pneumonien) zu einer relevanten operations-assoziierten Morbidität, welche laut Keaveny zwischen 17 und 67% liegt [Keaveny,2000]. Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit schwerer akuter Cholangitis, welche operativ behandelt wurden (32%), war signifikant höher als bei Patienten, die endoskopisch behandelt wurden (10%) [Lai,1992].

Vergleicht man die in verschiedenen Studien angegebenen 30-Tage-Mortalitätsraten, so liegen diese für die endoskopische Therapie bei < 10%, für die perkutane Therapie bei 5 bis 17% und für die chirurgische Therapie bei 14 bis 40% [Dooley,1984; Lai,1992, Lai,1990; Pessa,1987; Pitt,1983; Siegel,1994]. Heutzutage wird demzufolge ein nicht operatives Vorgehen zur Diagnostik und Therapie aufgrund niedrigerer Komplikationen und Letalität der OP vorgezogen (4,7% im Vergleich zu 10% bzw. 10% im Vergleich zu 50%) [Lai,1992; Chijiiwa,1995; Leese,1986; Lai,1990], wobei die ERCP in der Praxis die wichtigste und am häufigsten durchgeführte Maßnahme ist [Gottschalk,2000].

Für eine erfolgreiche Therapie der Cholangitis ist neben der raschen Dekompression der Gallenwege jedoch auch die antibiotische Therapie wichtig [Carpenter,1998]. Eine retrospektive Analyse aus dem Jahre 1989 zeigte den Zusammenhang zwischen Mortalität

und dem Ansprechen des Patienten auf die angewandte Antibiotikatherapie: bei Cholangitis-Episoden, die auf die gewählte empirische antibiotische Therapie ansprachen, lag die Sterblichkeitsrate bei 1,5%, wohingegen Episoden, die kein Ansprechen auf die antibiotische Therapie zeigten, eine Letalität von 62% aufwiesen [Gigot,1989]. Dank effektiver Antibiotika und Drainage der Gallenwege hat sich die Prognose bei der Behandlung der Cholangitis sehr verbessert [Afdahl,2008]. Dennoch bleibt aufgrund der weiterhin bestehenden residualen hohen Letalität von Patienten mit schwerer akuter Cholangitis trotz der Verfügbarkeit von wirksamen Breitspektrum-Antibiotika die Behandlung von Patienten mit dieser Erkrankung eine große Herausforderung für den Kliniker [Afdahl,2008; Keaveny,2000; Lai,1992; van den Hazel,1994].

### **1.3 Bakterielle Besiedlung der Gallenwege**

Die momentan üblichen nichtoperativen Verfahren wie z.B. ERCP und PTCD haben dazu geführt, dass routinemäßig immer mehr Gallenproben zur mikrobiologischen Diagnostik an Laboratorien gesandt werden. Obwohl angenommen wurde, dass die Galle von gesunden Personen aufgrund der intakten Funktion des Sphincter Oddi, des kontinuierlichen Galleflusses und der Sekretion von Mucus und Immunoglobulinen der Cholangiozyten steril ist [van den Hazel,1994; Keaveny,2000; Nomura,1999], wurde in Studien, in denen Galle von Patienten ohne sichtbare Anzeichen oder labortechnische Beweise einer Cholangitis oder Cholezystitis kultiviert wurde, festgestellt, dass nicht selten eine bakterielle Besiedlung des Gallensystems besteht. Wenngleich eine bakterielle Besiedlung immer einer Cholangitis vorausgeht, induziert sie aber nicht grundsätzlich eine

solche: so wurde z.B. bei Patienten, die sich einer elektiven Cholezystektomie unterzogen und bei Patienten, bei denen man Gallensteine im Ductus choledochus vorfand, in 15% aller Fälle eine bakterielle Besiedlung der Gallenwege festgestellt. Bei Patienten mit Choledocholithiasis und gutartigen Strikturen der Gallenwege trat eine Keimbeseidlung zu 80-90% und bei Patienten mit malignen Obstruktionen zu 30-50% auf. Die bakterielle Flora in der Galle von Patienten mit akuter Cholangitis und von Patienten mit asymptomatischer bakterieller Besiedlung wurde in der Literatur bisher ähnlich beschrieben. Die Gründe für unterschiedliche Häufigkeiten einer bakteriellen Besiedlung bei unterschiedlichen Ätiologien von Gallenwegsobstruktionen sind derzeit noch nicht ganz geklärt [van den Hazel,1994; Keaveny,2000; Nomura,1999]. Deshalb ist es schwierig, die Befunde der Gallenproben, die durch endoskopische, radiologische oder operative Verfahren erhalten wurden, zu interpretieren ohne den klinischen Kontext zu kennen.

#### **1.4 Keimspektrum und Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika**

Die initiale antibiotische Therapie bei Cholangitis erfolgt laut Lubasch in der Regel empirisch und sollte ein breites Spektrum gramnegativer und grampositiver Erreger umfassen. Vor Therapiebeginn sollten Blutkulturen angelegt werden, nach deren Ergebnis die Auswahl des Antibiotikums unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Aktivität der antibiotischen Substanzen modifiziert werden kann [Lubasch,2000].

Verschiedene Studien haben versucht, das Keimspektrum der isolierten Pathogene und deren Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika zu definieren. So fanden sich laut Lorenz et al. bei 73,2% der untersuchten Patienten in der Gallenflüssigkeit 25 verschiedene Bakterienspezies. Dabei dominierten *E. coli*, Enterokokken, *Klebsiella* spp. und *Streptococcus viridans*. Kießlich et al. wiesen bei 56% der untersuchten Patienten mikrobiologisch eine biliäre Keimbesiedlung nach, wobei es sich sowohl um Mono- als auch um Mischinfektionen handelte. Von den insgesamt 83 Keimen, die isoliert werden konnten, fanden sich am häufigsten *E. coli*, Enterokokken und Klebsiellen. 9,6% aller Keime waren obligat anaerob [Kießlich,2001]. Auch andere Studien wiesen nach, dass gram-negative Bakterien, allen voran *E. coli*, *Klebsiella* spp. und Enterokokken, den Großteil der Organismen bilden, die aus Gallenflüssigkeit isoliert werden können. Als weitere häufig vorkommende Bakterien identifizierten sie *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. und Anaerobier wie *Clostridium* spp. und *Bacteroides* spp. [Boey,1980; Dooley,1984; Gigot,1988; Maluenda,1989; Pitt,1982; Leung,1994; Lipsett,1990].

Bei der Untersuchung durch Lorenz wurden in 16,1% aller Gallenkulturen *Candida albicans* gefunden [Lorenz,1998], was mit den Ergebnissen von Pitt übereinstimmt, der in 17% aller Gallenkulturen Pilzinfektionen entdeckte [Pitt,1982].

Da ca. 40 bis 50% der Patienten mit einer akuten bakteriellen Cholangitis eine Bakteriämie bzw. ein septisches Krankheitsbild entwickeln [Brook,1989; Leung,1991,1994], ist es von großer Bedeutung, auch das Keimspektrum bei bakteriämischen Verläufen zu kennen. Laut Keaveny war der Erregernachweis in Blutkulturen bei 21 bis 63% der Pa-

tienten mit akuter Cholangitis positiv. Die am häufigsten isolierten Erreger waren *E. coli* und *Klebsiella* spp.. *Streptococcus* und *Enterococcus* spp. wurden im Vergleich zu ihrem häufigen Auftreten in Gallenkulturen seltener nachgewiesen [Keaveny,2000]. Lorenz et al. wiesen in ihrer Studie bei einer Häufigkeit von Bakteriämien von 11,1% zwölf bakterielle Erreger in Blutkulturen nach, wobei *E. coli* am häufigsten vorkam [Lorenz,1998]. Bei einer Bakteriämierate von 11,3% konnten Kießlich et al. 10 Keime isolieren. Das Keimspektrum umfasste: *E. coli*., *Enterokokken*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Aeromonas hydrophilia* und *Bacteroides vulgarius* [Kießlich,2001]. In einer Vielzahl anderer Studien wurden bei einer Bakteriämie *E.coli* und *Klebsiella* spp. als die häufigsten Erreger identifiziert, gefolgt von Enterokokken [Bergeron,1988; Bourgault,1979; Chen,1996; Finkelstein,1996; van den Hazel,1994; Leung,1994].

Bezüglich der Empfindlichkeit der in Galle nachgewiesenen Pathogene gegenüber Antibiotika kamen Lorenz et al. durch in-vitro Tests zu dem Ergebnis, dass Imipenem, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amoxicillin mit Clavulansäure, Ofloxacin und Piperacillin die effektivsten Substanzen sind. Dabei sollte aber beachtet werden, dass es zwischen der in-vitro und in-vivo Aktivität von Antibiotika zu Diskrepanzen kommen kann [Lorenz,1998]. Imipenem und Ciprofloxacin wiesen in der Studie von Leung die geringsten Resistenzraten gegenüber den nachgewiesenen Erregern auf. Da die Konzentration von Ciprofloxacin in der Gallenflüssigkeit jedoch am höchsten war, gilt es den anderen untersuchten Antibiotika bei der Behandlung von Gallenwegsinfektionen als überlegen [Leung,1994]. Laut Kießlich et al. fanden sich sensitive Erreger für Imipenem in 95,5%, für Levofloxacin in 86,7% und für Gentamicin in 82,9% aller untersuchten

Gallenproben. Die niedrigste Resistenzlage ergab sich für Levofloxacin mit 2,2% [Kießlich,2001]. Dagegen sprachen sich Maluenda et al. für Cephalosporine der dritten Generation und Aminoglycoside aus, da diese eine geringe Resistenzrate zeigten [Maluenda,1989]. Bei dieser Studie gilt es allerdings zu bedenken, dass neuere Antibiotika wie die Ureidopenicilline (mit oder ohne  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor), Carbapeneme und Chinolone in dieser Studie nicht getestet worden waren. Eine weitere Untersuchung weist darauf hin, dass Mezlocillin effektiver und auch weniger toxisch bei der Behandlung einer Cholangitis wirkte als die Kombination aus Ampicillin und Gentamicin [Ge-recht,1989].

Im Hinblick auf eine begleitende Bakteriämie wies Ciprofloxacin in der Studie von Leung die größte Empfindlichkeit gegenüber *E.coli* und *Klebsiella* spp. im Vergleich zu anderen Antibiotika auf und wurde daher in dieser Studie als Mittel der Wahl bei der Behandlung bzw. Prophylaxe einer Sepsis im Rahmen von Gallenwegsinfektionen angesehen [Leung,1994]. Ist es bereits zu einer Sepsis gekommen, ist laut Gottschalk meist eine Kombinationsbehandlung erforderlich. Er empfiehlt die Kombination aus einem Betalactam (Mezlocillin, Cefoperazon, Ceftriaxon) oder einem Fluorchinolon mit Gentamicin und Clindamycin [Gottschalk,2000].

Obwohl *Candida* spp. und andere Pilzisolate in letzter Zeit zunehmend vor allem bei Galleninfektionen bei multimorbiden und immunkomprimierten Patienten nachgewiesen wurden und die Notwendigkeit einer sofortigen antifungalen Therapie bei Patienten mit einer systemischen Pilzinfektion außer Frage steht, bleibt es umstritten, ob es notwendig ist, eine Pilz-Therapie bei Nachweis von *Candida* spp. aus semisterilen Körper-

regionen einzuleiten. Es gibt nur wenige Publikationen, die sich mit der klinischen Bedeutung von aus der Gallenblase oder den Gallenwegen isolierten Pilzen befassen [Diebel, 1996].

## **1.5 Ziel der Arbeit**

Trotz der oben aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten, die das Erregerspektrum und die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika bei Gallenwegsinfektionen beschreiben, finden sich in der Literatur nur wenige aktuelle Arbeiten, welche untersuchten, wie sich die in den letzten Jahren stark zunehmende Resistenzentwicklung von Pathogenen im bei Gallenwegsinfektionen zu erwartenden Erregerspektrum niederschlägt.

Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um das aktuelle Spektrum von Erregern zu beschreiben, welche im Klinikum der Universität Regensburg aus Gallenproben kultiviert worden waren. Zusätzlich sollte untersucht werden, welche klinischen Faktoren mit dem Nachweis von gegen routinemäßig eingesetzte empirische antibiotische Therapie resistenten Erregern aus Galle assoziiert sind.



## **2 Material und Methoden**

Für diese Arbeit wurde eine retrospektive Analyse aller Kulturen von Gallenproben durchgeführt, die im Rahmen der klinischen Routine zwischen 1. Januar 1995 und 31. Dezember 1999 im Universitätsklinikum Regensburg in die Mikrobiologie eingesandt worden sind. Die nativen Proben wurden zentrifugiert, von dem resultierenden Sediment wurde eine Gramfärbung angefertigt und Kulturen auf Schokoladenagar, Columbia Blut Agar, MacConkey Agar, Sabouraud Agar und Schaedler Agar angelegt. Zusätzlich wurde mit einem Aliquot eine vorher reduzierte Thioglycolat-Bouillon beimpft. Einige der Proben wurden nicht in nativem Zustand sondern bereits in BacT/Alert® Blutkulturflaschen (Organon Teknika) ins mikrobiologische Labor versandt. Bei diesen Proben konnte keine direkte Gramfärbung angefertigt werden. Die Identifikation der Spezies wurde gemäß der international festgesetzten Methoden ausgeführt [Konecman,1997]. Die Antibiotika- Resistenz der Isolate wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien des National Committee for Clinical Laboratory Standards durch Nutzung der Platten-Diffusions Methode überprüft. [National Committee for Clinical Laboratory Standards,2000].

Die Auswertung des Resistenzspektrums gegenüber gängigen Antibiotika erfolgte nur für die isolierten Keime, für die bereits in der Routine-Diagnostik eine Bestimmung des Resistenzverhaltens erfolgt war. Eine Auswertung der Krankenakten zur Erhebung von klinischen Parametern wurde für alle Patienten durchgeführt, für die Krankheitserreger in den mikrobiologischen Kulturen der Gallenproben nachgewiesen worden waren und

deren Krankenakte auffindbar bzw. auswertbar war. Die Datenerhebung wurde hinsichtlich demographischer Merkmale (Alter und Geschlecht) sowie der Symptome bei der Erstvorstellung (Diagnose, Dauer der Symptome vor der Aufnahme und Fieber) ausgeführt. Außerdem wurden die folgenden von der Norm abweichenden initialen Laborwerte aufgezeichnet: Leukozytenzahl > 20.000 Zellen/ $\mu$ l; Serum C-reaktives Protein > 100mg/l; Serum Gesamtbilirubin > 4 mg/dl; Serum alkalische Phosphatase > 680 IU/l; Serum Aspartataminotransferase (sAST=GOT) >72 IU/l und Serum Alaninaminotransferase (sALT=GPT)> 88 IU/l (die letzten 4 Werte geben das 4-fache der oberen Grenze des Normbereiches an). Zusätzlich wurden Manipulationen des biliären Systems (ERCP, PTCO oder Operationen am biliären System) in der Vorgeschichte erfasst. Ferner wurde die Dauer einer evtl. vorausgegangenen oder momentanen Behandlung mit Antibiotika oder Antacida und das aktuell angewandte Verfahren zur Gewinnung der Gallenproben aufgezeichnet.

Im Kontext der gegenwärtigen Studie wurde das Erkrankungsbild der „Cholangitis“ durch das Vorliegen von Fieber (Temperatur > 38°C) oder dem Nachweis einer Entzündungskonstellation im Labor zusammen mit klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Obstruktion der Gallenwege definiert. Hiervon wurde die Entität einer „malignen Erkrankung der Gallenwege“ für Patienten, die eine Obstruktion der Gallenwege durch ihre maligne Erkrankung aufwiesen, aber klinisch wie auch laborchemisch keinen Hinweis auf eine Cholangitis bei Aufnahme zeigten, abgegrenzt.

Die klinischen Parameter wurden mit den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik korreliert. Für Patienten mit mehreren, sequentiellen Kulturen innerhalb des aktuel-

len Aufenthaltes wurden die klinischen Parameter mit dem Ergebnis der ersten positiven Kultur korreliert. Bei Patienten mit multiplen Krankenhausaufenthalten wurde nur der Aufenthalt mit der ersten Gallenkultur ausgewertet. Das Spektrum und die Häufigkeit der isolierten Erreger wurde analysiert und die Resistenzprofile der Pathogene gegenüber Antibiotika, welche üblicherweise zur Behandlung von Gallenwegsinfektionen angewendet werden, bestimmt.

In einer univariaten Analyse wurde unter Verwendung des  $\chi^2$ -Testes oder des Fisher's Exakt-Testes die Assoziation von klinischen Faktoren mit dem kulturellen Nachweis von *Candida* spp. oder von Mezlocillin- resistenten Bakterien (Mezlocillin ist ein Antibiotikum, dass im Zeitraum der Studie häufig in der empirischen Behandlung von Patienten mit Gallenwegsinfektionen eingesetzt wurde) untersucht. Zur Beschreibung statistisch unabhängiger klinischer Prädiktoren für den kulturellen Nachweis von *Candida* oder Mezlocillin- resistenter Erregern wurden unter Verwendung einer „stepwise backward“ Prozedur logistische Regressionsmodelle erstellt. Hierbei wurden schrittweise Faktoren, die keine signifikante Assoziation zeigten, aus den Modellen entfernt, bis nur noch signifikante Faktoren in den Modellen vorhanden waren. Die Modelle wurden hinsichtlich möglicher statistisch signifikanter Interaktionen zwischen den einzelnen unabhängigen Faktoren überprüft. Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung der SigmaStat Software (SSPS) durchgeführt.

**Tabelle 1.**

**Verteilung der Spezies der 722 aus Gallenflüssigkeiten kultivierten Isolate, im Vergleich zu Ergebnissen ausgewählter vorheriger Studien.**

Studie	aktuelle Arbeit	Nomura et al.	Lorenz et al.	Lueng et al.	Khardori et al.	Maluenda et al.	Brook	Sturm	Pitt et al.	Boey et al.	Mason
Publikationsjahr	2002	1999	1998	1994	1991	1989	1989	1985	1982	1980	1968
Methode(n) zur Gewinnung von Galle*	ERCP, PTCD, OP	PTCD	ERCP, PTCD	ERCP	PTCD	OP	OP	OP	OP	OP	OP
Maligne (M) und/oder benigne (B) Gallenwegserkrankung	M+B	M	M+B	M+B	M	B	nv**	B	M+B	M+B	nv
Anzahl der ausgewerteten Einsendungen	454	nv	56	nv	170	545	nv	335	134	86	90
Prozentsatz der Einsendungen mit positivem Erregernachweis	76	nv	73	nv	61	83	nv	41	66	92	48
durchschnittliche Anzahl der Isolate pro Einsendung mit positivem Erregernachweis	2.1	nv	2.4	2.1	2.1	1.3	2.3	1.7	2.8	1.7	1.6
<b>Summe der kultivierten Isolate</b>	<b>722</b>	<b>167</b>	<b>100</b>	<b>1236</b>	<b>218</b>	<b>606</b>	<b>286</b>	<b>226</b>	<b>246</b>	<b>136</b>	<b>70</b>

prozentualer Anteil der Isolate innerhalb der entsprechenden Studie

<b>Aerobe gramnegative Isolate</b>	<b>43</b>	<b>57</b>	<b>nv</b>	<b>66</b>	<b>48</b>	<b>76</b>	<b>53</b>	<b>41</b>	<b>53</b>	<b>nv</b>	<b>59</b>
<i>Escherichia coli</i>	13	6	19	27	nv	42	25	23	19	34	36
<i>Klebsiella</i> spp.	10	8	10	17	nv	13	10	7	12	21	10
<i>Enterobacter</i> spp.	5	7	nv	8	nv	7	9	4	4	nv	nv
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (spp.)***	5	(8)	nv	7	4	nv	(1)	1	(9)	nv	(3)

<b>Aerobe grampositive Isolate</b>	<b>39</b>	<b>34</b>	<b>nv</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>23</b>	<b>46</b>	<b>27</b>	<b>nv</b>	<b>20</b>
<i>Enterococcus</i> spp.	22	21	19	17	17	9	15	12	14	10	nv
Koagulase-negative Staphylokokken ***	7	(4)	5	(8)	6	nv	2	15	6	nv	13
vergrünende Streptokokken ***	6	(8)	9	(2)	(1)	nv	6	15	4	nv	(7)
<b>Anaerobe Isolate</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>nv</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>nv</b>	<b>21</b>
<i>Bacteroides</i> spp.	1	0	3	1	0	1	10	4	7	nv	nv
<i>Clostridium</i> spp.	1	1	nv	2	0	10	9	5	2	nv	10
<b>Pilz-Isolate</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>23</b>	<b>nv</b>	<b>nv</b>	<b>nv</b>	<b>7</b>	<b>nv</b>	<b>1</b>
<i>Candida albicans</i>	12	3	9	nv	7	nv	nv	nv	5	nv	1
<i>Candida non-albicans</i>	3	0	0	nv	17	nv	nv	nv	2	nv	0

\* Gallenflüssigkeiten wurden durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP), perkutane transhepatische Cholangiographie oder -drainage (PTCD), oder chirurgische Eingriffe des Gallentraktes (OP) gewonnen.

\*\* Daten waren in der ursprünglichen Publikation nicht verfügbar (nv).

\*\*\* Der Prozentsatz für *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp. oder *Streptococcus* spp. ist in runden Klammern aufgeführt, für Studien, bei denen spezifische Daten für die entsprechenden individuellen Spezies nicht verfügbar waren.

### 3 Ergebnisse

Während des 5-jährigen Zeitraums der Studie wurden 454 Gallenproben von 288 Patienten in das mikrobiologische Institut der Universität Regensburg versandt. Insgesamt wurden 349 Gramfärbungen, 332 aerobe und 291 anaerobe Kulturen, 126 Kulturen für Pilzwachstum und 111 Kulturen in Blutkulturmedien angefertigt. Diese Methoden zeigten jeweils einen Nachweis von pathogenen Erregern bei 163 (49%), 232 (70%), 13 (4%), 41 (33%) und 99 (89%) der durchgeführten Untersuchungen. Bei Proben, für die eine direkte Gramfärbung und eine Kultur durchgeführt wurden, konnte nur für 68 (40%) der 170 kultivierten grampositiven Isolate korrespondierende Morphologien in Kultur und Gramfärbung ermittelt werden. Im Vergleich hierzu konnten signifikant häufiger bei 136 (66%) der 206 gramnegativen Isolate ( $P < 0,0001$ ;  $\chi^2$  Test) korrespondierende Morphologien nachgewiesen werden. Für 8 (53%) der 15 anaeroben und für 12 (17%) der 72 Pilzkulturen konnten korrespondierende Morphologien zwischen Kultur und Gramfärbung festgestellt werden.

Von den 454 Proben, die in das mikrobiologische Institut der Universität Regensburg geschickt wurden, zeigten 345 (von 215 Patienten) ein Wachstum mindestens eines potentiell pathogenen Erregers. Insgesamt wurden 722 Isolate nachgewiesen. Mehr als ein Pathogen konnte bei 172 der Proben mit positiven Kulturen nachgewiesen werden. Von den 345 Proben mit positiver Kultur konnten bei 227 (66%) grampositive Bakterien, bei 207 (60%) gramnegative Bakterien, bei 107 (31%) *Candida* spp. und bei 19 (6%) anaerobe Bakterien nachgewiesen werden. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter*

spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Citrobacter freundii* waren die am häufigsten isolierten gramnegativen Spezies. Mehr als 50% der isolierten grampositiven Bakterien waren Enterokokken, häufig wurden auch Koagulase-negative Staphylokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe nachgewiesen. Bei allen kulturell nachgewiesenen Pilzen handelte es sich mit einer Ausnahme um *Candida* spp. Die Mehrheit dieser Isolate waren *Candida albicans*. Die meisten der anaeroben Isolate gehörten zu den Gattungen *Bacteroides* oder *Clostridium*.

Für 162 (22%) der 722 Isolate konnte ein Isolat derselben Spezies identifiziert werden, die bereits zuvor in einer Gallenprobe bei demselben Patienten isoliert wurde.

Eine Stratifizierung des Erregerspektrums anhand der klinischen Diagnose veränderte die Verteilung der Spezies nicht wesentlich, obwohl ein geringeres Vorkommen von *P. aeruginosa* (1%) und *Candida* spp. (6%) in Proben festgestellt wurde, die bei Patienten mit Cholezystitis gewonnen worden waren.

Tabelle 1 fasst die Verteilung der isolierten Spezies zusammen und vergleicht die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit bereits publizierten Studien zum Erregerspektrum bei Gallenwegsinfektionen [Boey,1980; Brook,1989; Khardori,1991; Leung,1994; Lorenz,1998; Maluenda,1989; Mason,1968; Nomura,1999; Pitt,1982; Sturm,1985].

Tabelle 2 zeigt eine Analyse der Empfindlichkeit der Isolate gegen Antibiotika, die gewöhnlich zur Behandlung von Gallenwegsinfektionen benutzt werden. Diese Daten wurden von 556 der insgesamt 593 aeroben grampositiven und aeroben gramnegativen Isolate gewonnen, für die eine antibiotische Resistenzbestimmung in der mikrobiologischen Routinediagnostik durchgeführt worden war. Die Empfindlichkeit der gramnega-

tiven Isolate gegen Piperacillin-Sulbactam, Ciprofloxacin, Ceftazidim, Gentamicin und Imipenem betrug jeweils > 88%. Für Antibiotika wie Mezlocillin, Piperacillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxim und Ceftriaxon, welche normalerweise zur empirischen Behandlung von Gallenwegsinfektionen eingesetzt werden, lag die Rate an empfindlichen gramnegativen Isolaten nur zwischen 53% und 79%. 98% der grampositiven Isolate waren empfindlich für Vancomycin. Im Vergleich zu den gramnegativen war bei den grampositiven Organismen der Anteil der empfindlichen Isolate für Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin, Piperacillin-Sulbactam, Mezlocillin und Imipenem geringer (im Bereich zwischen 69% und 77%). Die meisten grampositiven Isolate waren resistent gegenüber Cephalosporinen, Ciprofloxacin und Gentamicin (Empfindlichkeits-Raten < 25%). 59 der 86 *C. albicans* Isolate und 20 der 23 nicht-*albicans Candida* Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Miconazol geprüft; hier zeigte sich eine Empfindlichkeit gegenüber Azolderivaten von 100% beziehungsweise 90%.



**Tabelle 2.**

**Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika, die gewohnheitsmäßig bei der empirischen Therapie von Gallenwegsinfektionen benutzt werden; von 556 aeroben Isolat-  
ten mit verfügbaren Resistenzprofilen gewonnen (in %).**

<b>Antibiotikum</b>	<b>gramnegativ</b>	<b>grampositiv</b>	<b>Gesamte aerob</b>
Amoxicillin / Clavulansäure	53	77	64
Piperacillin	79	69	76
Piperacillin / Sulbactam	91	75	84
Mezlocillin	63	69	67
Cefuroxim	60	20	41
Ceftazidim	89	13	56
Ceftriaxon	78	17	52
Ciprofloxacin	95	23	63
Gentamicin	98	12	61
Imipenem	99	77	90
Vancomycin	-	98	-

Von 176 (82%) der 215 Patienten, deren Gallenkulturen positive Ergebnisse aufwiesen, konnten klinische Daten gewonnen werden. Von diesen 176 Patienten waren 106 (60%) männlich, 105 (60%) wurden in der Inneren Medizin behandelt und 71 (40%) in der Chirurgie (d.h. diese wurden mutmaßlich operiert). 116 (66%) waren über 60 Jahre alt. Die Diagnose einer Cholangitis wurde bei 67 (38%) gestellt, eine Cholezystitis lag bei 32 (18%) vor, an einer maligne Erkrankung mit Obstruktion der Gallenwege- jedoch ohne Fieber oder Anzeichen einer systemischen Entzündung zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme- litten 56 (32%), eine Pankreatitis wurde bei 9 (5%) diagnostiziert und bei 12 (7%) der Patienten andere Diagnosen festgestellt. Weitere klinische Krankheitszustände für die 176 Patienten sind in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3.****Häufigkeiten der klinischen Krankheitszustände bei 176 Patienten mit positiven Gallenkulturen und verfügbaren Daten durch Auswertung der Krankenakten.**

<b>Klinische Krankheitszustände</b>	<b>% der Patienten</b>
weiblich	40
Innere Medizin (vs. Chirurgie)	60
Alter 60 Jahre oder älter	66
Cholangitis, alle Ätiologien	38
Cholangitis, benigne Ätiologie	24
Cholangitis, maligne Ätiologie	14
Cholezystitis	18
Maligne Gallenwegserkrankung, ohne Fieber oder Entzündung	32
Symptome kürzer als 8 Tage	57
Temperatur höher als 38.0 °C	18
Leukozytenzahl > 20/nl	7
Serum C-reaktives Protein > 100 mg/l	43
Serum Gesamtbilirubin > 4 mg/100ml	19
Serum Aspartataminotransferase > 72 IU/l	24
Serum Alaninaminotransferase > 88 IU/l	28
Serum alkalische Phosphatase > 680 IU/l	28
<b>Keine</b> ERCP in der Vorgeschichte	55
PTCD in der Vorgeschichte	10
Operation im Gebiet der Gallenwege in der Vorgeschichte	28
ERCP oder PTCD innerhalb der vorangegangenen 14 Tage	48
Aktuelle Einnahme von Antacida	18
Galle durch ERCP gewonnen	52
Galle durch PTCD gewonnen	27
Galle während OP gewonnen	22
Galle später als 7. Tag nach Krankenhausaufnahme gewonnen	26
Antibiotische Vorbehandlung für länger als 7 Tage	20

Die Assoziation von klinischen Faktoren mit dem Nachweis von *Candida* spp. oder Mezlocillin-resistenten Bakterien wird anhand der Ergebnisse der univariaten bzw. multivariaten Analysen in Tabelle 4 dargestellt. Es konnte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den klinischen Faktoren der multivariaten Regressionsmodelle festgestellt werden. Eine Vorbehandlung mit Antibiotika für länger als 7 Tage (Odds Ratio (OR) 5,7), eine ausgeprägte initiale Leukozytose (Leukozytenzahl > 20.000 Zellen/ $\mu$ l) (OR 7,8), eine endoskopische oder perkutane Manipulation der Gallenwege in den vorangegangenen 14 Tagen (OR 2,9) und die Behandlung in der Inneren Medizin (OR 2,5) waren signifikante Faktoren ( $P \leq 0.05$ ), die unabhängig mit dem Nachweis von *Candida* spp. in den Gallenwegen assoziiert werden konnten. Der Nachweis von Mezlocillin-resistenten Bakterien in Gallenkulturen war statistisch signifikant mit folgenden unabhängigen klinischen Faktoren assoziiert: Proben, die mehr als eine Woche nach der Krankenhaus-Aufnahme entnommen wurden (OR 3,8), keine ERCP in der Vorgeschichte (OR 3,2) und ein hoher sAST Spiegel ( $> 72$  IU/l) bei Krankenhausaufnahme (OR 2,6).

**Tabelle 4.**

**Assoziation von demographischen und klinischen Faktoren mit dem Wachstum von *Candida*-spp. oder Mezlocillin-resistenten Bakterien aus Gallenkulturen entsprechend univariater und multivariater Analyse.**

Klinische Faktoren	<i>Candida</i> spp.				Mezlocillin-resistente Bakterien			
	Univariat <i>P</i>	Multivariat <i>P</i>	Odds ratio	95% KI*	Univariate <i>P</i>	Multivariate <i>P</i>	Odds ratio	95% KI
Weiblich	ns**				ns	0,069	1,9	1,0-3,9
Innere Medizin (vs. Chirurgie)	ns	0,047	2,5	1,0-6,4	ns			
Alter 60 Jahre und älter	ns				ns			
Cholangitis	ns				ns			
Cholezystitis	ns				ns			
Maligne Gallenwegserkrankung, kein Fieber	ns				ns			
Symptome kürzer als 8 Tage	ns				ns			
Temperatur höher als 38.0 °C	ns				ns			
Leukozytenzahl > 20/nl	0,024	0,006	7,8	1,7-23,9	ns			
Serum C-reactives Protein > 100 mg/l	ns				ns			
Serum Gesamtbilirubin > 4 mg/dl	ns				ns			
Serum Aspartataminotransferase > 72 IU/l	ns				ns	0,025	2,6	1,1-5,8
Serum Alaninaminotransferase > 88 IU/l	ns				ns			
Serum alkalische Phosphatase > 680 IU/l	ns				ns			

<b>Keine</b> ERCP in der Vorgeschichte	ns				0,043	0,003	3,2	1,5-6,7
PTCD in der Vorgeschichte	0,030				ns			
Operation im Gebiet der Gallenwege in der Vorgeschichte	ns				ns			
ERCP oder PTCD innerhalb der vorangegangenen 14 Tage	0,022	0,019	2,9	1,2-7,0	ns			
Aktuelle Einnahme von Antacida	ns				ns			
Galle durch ERCP gewonnen	ns				ns			
Galle durch PTCD gewonnen	0,013				ns			
Galle später als 7. Tag nach Krankenhausaufnahme gewonnen	0,010				0,008	<0,001	3,8	1,8-8,2
Antibiotische Vorbehandlung für länger als 7 Tage	<0,001	<0,001	5,7	2,3-14,3	0,023			

\* 95% Konfidenzintervall für odds ratios.

\*\* Assoziation ist nicht signifikant (ns) für  $P > 0.05$  entsprechend  $\chi^2$ -Test (oder Fisher-Exakt-Test falls indiziert).

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um aktuell das Erregerspektrum bei Gallenwegsinfektionen für die Situation eines Krankenhauses der höchsten Versorgungsstufe zu beschreiben. Außerdem sollten klinische Zustände bzw. Faktoren identifiziert werden, die mit dem Nachweis von gegenüber der gängigen empirischen antibiotischen Therapie resistenten Erregern assoziiert sind.

Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Daten von bereits zuvor veröffentlichten Studien (Tabelle 1) zeigt, dass trotz der beträchtlichen Veränderungen der klinischen Praxis während der letzten 30 Jahre das Spektrum der bakteriellen Spezies, die aus Gallenproben isoliert werden, relativ konstant geblieben ist [Boey,1980; Brook,1989; Khardori,1991; Leung,1994; Lorenz,1998; Maluenda,1989; Mason,1968; Nomura,1999; Pitt,1982; Sturm,1985]. Es konnte jedoch eine Zunahme der Rate von enterischen gramnegativen Spezies außer *E. coli* und *Klebsiella* spp. im Vergleich zu vorhergehend publizierten Studien beobachtet werden [Boey,1980]. Die Rate an *P. aeruginosa* Isolationen (5%) in der vorliegenden Studie war ähnlich den in anderen Studien beobachteten Raten [Boey,1980; Brook,1989; Khardori,1991; Leung,1994; Lorenz,1998; Maluenda,1989; Mason,1968; Nomura,1999; Pitt,1982; Sturm,1985]. Im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen war die Rate an grampositiven Isolationen (39%) in der derzeitigen Studie relativ hoch [Boey,1980; Brook,1989; Khardori,1991; Leung,1994; Lorenz,1998; Maluenda,1989; Mason,1968; Nomura,1999; Pitt,1982; Sturm,1985]. Obwohl grampositive Bakterien in nur 40% der zuvor durchgeführten Gramfärbungen identifiziert wer-

den konnten, was darauf hindeuten könnte, dass einige dieser Isolate eher Kontaminationen als Pathogene waren, zeigten 66% aller Gallenproben mit einem kulturellen Erregernachweis ein Wachstum von grampositiven Bakterien. Obwohl bisher eindeutige Ergebnisse zur klinischen Relevanz von Enterokokken und koagulasenegativen Staphylokokken bei Gallenwegsinfektionen fehlen, sollte entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung der empirische Einsatz von Antibiotika wie Cephalosporinen und Chinolonen der 2. Generation, die keine oder nur eine unzureichende Aktivität gegen diese Organismen haben, kritisch hinterfragt werden.

Die relativ hohe Rate an Pilzen unter den isolierten Erregern (15%), wobei *Candida* spp. bei ungefähr einem Drittel aller positiven Gallenkulturen nachgewiesen werden konnte, deutet auf die potenzielle klinische Relevanz dieser Organismen hin. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der meisten anderen Studien, die eine geringere Isolationsrate von *Candida* spp. aus Gallenkulturen zeigten, könnte die hohe Rate der vorliegenden Studie und die in der Studie von Khardori et al. [Khardori,1991] durch häufige (Vor-) Behandlung mit Breitspektrumantibiotika und Immunsuppressiva bei den beiden Studienpopulationen erklärt werden [Leung,1994; Lorenz,1998; Nomura,1999; Pitt,1982]. Aufgrund der generellen Seltenheit eines Nachweises von *Candida* spp. in Blutkulturen bei nicht-neutropenischen Patienten widerspricht die geringe Rate an mit *Candida* Spezies-positiven Blutkulturen bei Patienten mit Infektionen des Gallenwegtraktes nicht einer wichtigen pathogenetischen Rolle dieser Organismen [Leung,1994].

Die relativ geringe Rate an anaeroben Bakterien könnte, zumindest teilweise, durch eine suboptimale Anlage der mikrobiellen Kulturen bzw. des Versands von Gallenproben

unter Routinebedingungen in der vorliegenden Studie hervorgerufen worden sein. In einer prospektiven Studie, die speziell auf einen optimalen Nachweis von anaeroben Pathogenen aus Gallenproben zugeschnitten war, wurden in > 52% aller Kulturpositiven Proben anaerobe Pathogene nachgewiesen [Brook,1989]. Diese hohe Rate an anaeroben Bakterien konnte jedoch bisher in keiner anderen Studie bestätigt werden. Eine Studie zur Rate von Bakteriämien bei Cholangitis zeigte ebenfalls nur eine sehr niedrige Rate an anaeroben Begleitbakteriämien. Somit kann anhand der niedrigen Nachweisrate von anaeroben Bakterien in der vorliegenden Studie und in der überwiegenden Zahl der bisher publizierten Studien eine relevante pathogenetische Rolle dieser Organismen nicht sicher ausgeschlossen werden, sie erscheint jedoch eher untergeordnet. Aufgrund der überwiegend niedrigen Nachweisraten in Studien ist die Kosteneffektivität einer anaeroben Diagnostik bei Gallenwegsinfektionen in der klinischen Routine durchaus in Frage zu stellen [Khardori,1991; Leung,1994; Nomura,1999].

Die Daten bezüglich der Empfindlichkeit gegen im Allgemeinen zur empirischen Behandlung bei Cholangitis eingesetzten Antibiotika werden in Tabelle 2 aufgeführt und spiegeln die Verteilung der isolierten Spezies wieder. Andere veröffentlichte Studien haben nur eine kleine Anzahl oder Untergruppen von Isolaten in Bezug auf ihre Antibiotika-Empfindlichkeit untersucht oder entsprechende Daten nicht aufgeführt [Khardori,1991; Leung,1994; Lorenz,1998; Nomura,1999]. Obwohl das Spektrum der Spezies von gramnegativen Isolaten den Spektren der bisher publizierten Studien recht ähnlich war [Leung,1994; Nomura,1999; Pitt,1982; Sturm,1985], zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine relativ hohe Rate von Resistenzen gegenüber normalerweise zur empirischen Therapie bei Gallenwegsinfektionen eingesetzten Antibiotika. Im Ver-



gleich zu einer 1989 publizierten Studie, in der die Empfindlichkeit der bei Gallenwegsinfektionen isolierten Erreger gegenüber Mezlocillin bei 99% lag [Gerecht,1989], waren in der vorliegenden Studie nur 63% der gramnegativen Isolate Mezlocillin-empfindlich. Die hohe Rate an Resistenzen gegenüber Cephalosporinen, Ciprofloxacin und Gentamicin unter den grampositiven Isolaten spiegelt die Dominanz von Enterokokken und Koagulase-negativen Staphylokokken wieder. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren einen relevanten Anstieg in der Häufigkeit von Chinolon-resistenten Enterokokken im Vergleich zu einer Studie aus dem Jahr 1994 [Leung,1994]. Im Zeitraum der aktuellen Studie war die generelle Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken und Vancomycin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken im Klinikum der Universität Regensburg äußerst gering [Glück,2000], was sich in der exzellenten Empfindlichkeit von grampositiven Pathogenen gegenüber Vancomycin in der jetzigen Studie widerspiegelt. Nur durch eine Therapie mit Ureidopenicillinen in Kombination mit  $\beta$ -Lactamase Inhibitor oder Carbapenemen konnten in der aktuellen Studie eine Erfassung von mehr als 80% der bakteriellen Isolate erzielt werden. Somit sollte für Patienten mit einer schweren Cholangitis eine empirische Therapie mit diesen Antibiotika bevorzugt eingesetzt werden; der Einsatz von Carbapenemen sollte dabei jedoch reserviert bleiben für Patienten mit nosokomialen Infektionen und für solche, die zuvor eine langdauernde Antibiotikatherapie erhalten hatten oder bei denen zuvor invasive Untersuchungen bzw. oder therapeutische Maßnahmen an den Gallenwegen durchgeführt worden waren.

Die Korrelation der durch Auswertung der Krankenakten erfassten klinischen Daten mit den mikrobiologischen Ergebnissen konnten klinische Krankheitszustände mit dem

Nachweis von Erregern, die nicht durch die routinemäßig empirisch verwendeten Antibiotika erfasst wurden, assoziiert werden. Neben den isolierten Erregern und einer entsprechenden antibiotischen Therapie beeinflussen viele weitere Faktoren die Prognose von Gallenwegsinfektionen [Keaveny,2000; Lipsett,1990; van den Hazel,1994]. Da viele dieser Faktoren (wie zum Beispiel, ob die Entlastung der Gallenwege erfolgreich gelang oder nicht) in dieser retrospektiven Auswertung der Krankenakten nicht genau für jeden Patienten spezifiziert werden konnten, wurde keine Analyse zur Assoziation von isolierten Pathogenen und dem klinischen Verlauf der Patienten durchgeführt.

Die pathogenetische Rolle von Pilzisolaten bei Patienten mit Cholangitis wird in der Literatur kontrovers beurteilt [Gerecht,1989; Keaveny,2000; Lipsett,1990; van den Hazel,1994]. In einer retrospektiven Analyse von 27 Patienten mit Gallenblasen- und Gallenwegs-Candidiasis kamen Diebel et al. zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer durch *Candida* spp. bedingten Cholezystitis auf Intensivstationen eine sehr schlechte Prognose haben [Diebel,1996]. Die meisten Autoren empfehlen bisher nicht generell, Antimykotika zur empirischen Therapie von Gallenwegsinfektionen einzusetzen [Gerecht,1989; Keaveny,2000; Lipsett,1990; van den Hazel,1994]. Die Kenntnis der Assoziation von bestimmten klinischen Krankheitszuständen mit der Isolation von *Candida* spp. aus Gallenproben könnte jedoch einen besser zielgerichteten, punktuellen Einsatz von Antimykotika in der empirischen Therapie ermöglichen. In unserer Kohorte von 176 auswertbaren Patienten fanden sich mehrere unabhängige Faktoren, die signifikant mit dem Nachweis von *Candida* spp. in der erstmalig positiven Kultur von Galle des Patienten assoziiert waren: eine vorausgegangene Therapie mit Antibiotika für länger als 7 Tage, eine ausgeprägte Leukozytose bei Aufnahme, eine endoskopische oder per-

kutane Manipulation des Gallentraktes während der vorhergehenden 14 Tage und die Behandlung in der Inneren Medizin (nicht-operativ). Obwohl Gallenwegsinfektionen durch *Candida* spp. als singuläres Pathogen weder in der vorliegenden Untersuchung noch in anderen Publikationen häufig gefunden wurden, spricht die oben beschriebene Assoziation mit Faktoren, die eine gravierende Erkrankung beschreiben, gegen die Hypothese, dass die Isolation von *Candida* spp. grundsätzlich als eine Kontamination anzusehen ist. Aufgrund dessen, dass bisher keine randomisierten Studien zur antimykotischen Therapie bei Gallenwegsinfektionen durchgeführt wurden, ist der genaue klinische Stellenwert eines *Candida* spp. Nachweises derzeit nicht geklärt.

Ureidopenicilline (z.B. Mezlocillin, Piperacillin) besitzen ein breites antibakterielles Wirkspektrum und erreichen eine hohe Konzentration in Gallenflüssigkeit. Aufgrund der guten klinischen Ergebnisse in bisher veröffentlichten Untersuchungen werden Ureidopenicilline derzeit häufig für eine empirische Behandlung von Gallenwegsinfektionen verwendet [Gerecht,1989; Keaveny,2000; Lipsett,1990; van den Hazel,1994]. Im Universitätsklinikum Regensburg wurde Mezlocillin mit oder ohne Metronidazol während des Untersuchungszeitraumes als erste Wahl in der empirischen Behandlung von Patienten mit Gallenwegsinfektionen eingesetzt. Die hohe Rate an Resistenzen gegenüber diesem Medikament sowohl in der vorliegenden als auch in einer anderen Studie [Lorenz,1998] stellen diese Verfahrensweise jedoch in Frage. Die klinischen Faktoren, die sich mit dem Nachweis von Mezlocillin-resistenten Bakterien in der erstmalig positiven Kultur von Galle unabhängig assoziiert fanden (Gallenproben nach dem siebten Tag des Krankenhausaufenthaltes gewonnen, Patienten mit GOT > 4-fache Norm im Aufnahmelabor), legen nahe, dass der Nachweis einer Resistenz gegenüber Mezlocillin

in Zusammenhang mit einer nosokomialen Infektion und/oder mit sehr kranken Patienten steht. Weibliche Patienten zeigten in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Risiko für Mezlocillin-resistente Erreger. Das unerwartete Ergebnis, dass Patienten, die zuvor keine endoskopischen Gallenwegsdarstellung bzw. -drainage erhalten hatten, einem höheren Risiko unterlagen, eine Infektion mit Mezlocillin-resistenten Bakterien zu erwerben, ist wohl eher nicht auf eine direkte Interaktion zurückzuführen. Diese Assoziation könnte vielmehr darauf hinweisen, dass das Fehlen einer ERCP-Untersuchung in der Vorgeschichte als Surrogatmerkmal für einen anderen Faktor dient, der in unserer Analyse nicht eingeschlossen wurde, zum Beispiel die spezifische Vorbehandlung von Patienten mit Ureidopenicillinen oder technische Schwierigkeiten bei der ERCP, wie z.B. Z.n. Billroth II-Resektion, was wiederum als Hinweis auf ein schwerer krankes Patientenklientel gelten kann.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Auswertung aller Gallenproben, die zwischen Januar 1995 und Dezember 1999 routinemäßig im Klinikum der Universität Regensburg mikrobiologisch untersucht wurden, vorgenommen. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen wurden mit klinischen Parametern, die durch Auswertung der entsprechenden Krankenakten erhalten wurden, assoziiert. Insgesamt wurden von 288 verschiedenen Patienten 722 Isolate aus 345 der eingesandten 454 Gallenproben isoliert.

Die vorliegende Studie hat im Vergleich zu bisher publizierten Untersuchungen eine höhere Rate von enterischen gramnegativen Bakterien (außer *E. coli* und *Klebsiella* spp.) aus Gallenproben nachgewiesen und ebenso eine höhere Rate von Erregern mit Resistenzen gegenüber Antibiotika, die üblicherweise bei der empirischen Therapie eingesetzt werden, wie z. B. die Ureidopenicilline, festgestellt. Die Kultivierung von Mezlocillin-resistenten Bakterien aus Gallenproben war mit folgenden Faktoren unabhängig assoziiert: einer Gallenprobengewinnung später als der 7. Tag nach Krankenhausaufnahme, keine ERCP in der Vorgeschichte und ein hoher Serum-Aspartataminotransferase Spiegel (GOT > 72 U/l) bei der stationären Aufnahme. Somit sollte der Einsatz von Ureidopenicillinen ohne die zusätzliche Gabe von  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren bei antibiotisch vorbehandelten und/oder sehr kranken Patienten mit Gallenwegsinfektionen vermieden werden.

Eine antibiotische Vorbehandlung für länger als 7 Tage, eine ausgeprägte Leukozytose (Leukozytenzahl > 20/nl) bei der stationären Aufnahme, eine endoskopische (ERCP) oder perkutane (PTCD) Manipulation der Gallenwege innerhalb der vorangegangenen 14 Tage und die Behandlung in der Inneren Medizin (nicht-operativ) waren unabhängige Faktoren, die signifikant mit der Isolation von *Candida* spp. aus Gallenproben in Zusammenhang standen. Diese Faktoren deuten auf eine klinische Relevanz des Nachweises von *Candida* spp. aus Gallenproben hin und sollten bei der Entscheidung über eine (zusätzliche) empirische antimykotische Therapie solcher Patienten mit schweren Gallenwegsinfektionen berücksichtigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Afdhal NH. Acute cholangitis (Up-to-date-2008).

(Web-Site: [http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=biliaryt/4459&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=biliaryt/4459&selectedTitle=1~150&source=search_result)).

Allescher H-D. Differentialtherapie der akuten und chronischen Cholangitis. Bay. Int. **1996**; 16:29-36.

Bergeron MG, Mendelson J, Harding GK, et al. Cefoperaxone compared with Ampicillin plus Tobramycin for severe biliary tract infections. Antimicrobial agents and chemotherapy **1988**; 32:1231-1236.

Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. Ann Surg **1980**; 191:264-70.

Bourgault AM, Douglas M, Rosenblatt JE, Forgacs P, Bieger C. Clinical characteristics of anaerobic bactibilia. Arch Int Med **1979**; 139:1346-49

Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. J Clin Microbiol **1989**; 27:2373-5.

Carpenter, HA. Bacterial and parasitic cholangitis. Mayo Clin Proc **1998**; 73:473-478.

Chen M-F, Jan Y-Y. Bacteremia following postoperative choledochofiberscopy- a prospective study. Hepato-Gastroenterology **1996**; 13:586-589.

Chijiwa K, Kozaki N, Naito T, et.al. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. Am J Surg **1995**;170:356.

DenBesten L, Doty JE. Pathogenesis and management of choleolithiasis. Surg Clin North Am **1981**; 61:893.

Diebel LN, Raafat AM, Dulchavsky SA, et al. Gallbladder and biliary tract candidiasis. Surgery **1996**; 120:760-4.

- Dooley JS, Dick R, George P, et al. Percutaneous transhepatic endoprosthesis for bile duct obstruction: Complications and results. *Gastroenterology* **1984**; 86:905-909.
- Dooley JS, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Sherlock S. Progress report: Antibiotics in the treatment of biliary infection. *Gut* **1984**; 25: 988-998.
- Finkelstein R, Yassin K, Suissa A, et al. Failure of Cefonicid prophylaxis for infectious complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:378-9.
- Gerecht WB, Henry NK, Hoffman WW, et al. Prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and gentamicin therapy for patients with cholangitis. *Arch Int Med* **1989**; 149:1279-84.
- Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis; multivariate analysis of risk factors. *Ann. Surg.* **1989**; 209:435-38
- Glück T, Linde HJ, Wiegrebbe E, Lehn N, Reng M, Schölmerich J. Effects of restrictions on use of vancomycin in a German university hospital. *Med Klin* **2000**; 95:69-74.
- Gottschalk U, Boden G, Rockstroh T, Mehl M. Mikrobiologisches „Monitoring“ von Patienten mit Gallengangsstents. *Chemotherapie Journal* **2000**; 4:148-152.
- van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, et al. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Intern Med.* **1996**; 125:442-47.
- van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis* **1994**; 19:279-86.
- Keaveny AP. Infections of the bile ducts. In: Gallbladder and biliary tract diseases. Afdhal NH, ed. New York: Marcel Dekker Inc. **2000**; 773-821.



- Khadori N, Wong E, Carrasco CH, et al. Infections associated with biliary drainage procedures in patients with cancer. *Rev Infect Dis* **1991**; 13:587-91.
- Kießlich R, Holfelder M, Will D, et al. Interventionelle ERCP bei Patienten mit Cholestase: Häufigkeit und Antibiotikaresistenz der biliären Keimbesiedlung. *Z Gastroenterol* **2001**; 39:985-992.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, **1997**
- Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* **1992**; 326:1582-6.
- Lai EC, Paterson IA, Tam PC, et al. Severe acute cholangitis: The role of emergency nasobiliary drainage. *World J Surg* **1990**; 107:268-272.
- Lai EC, Tam PC, Paterson IA. Emergency surgery for acute cholangitis. *Ann Surg* **1990**; 211:55.
- Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* **1986**; 73:988
- Leung JWC, Ling TK, Chan RC, et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc* **1994**; 40:716-21.
- Leung JWC, Venezuela RR. Cholangiosepsis: Endoscopic drainage and antibiotic therapy. *Endoscopy* **1991**; 23:220-223.
- Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am* **1990**; 70:1297-1312.
- Lorenz R, Herrmann M, Kassem AM, et al. Microbiological examinations and in-vitro testing of different antibiotics in therapeutic endoscopy of the biliary system. *Endoscopy* **1998**; 30:708-12.
- Lubasch A, Lode H. Antibiotische Therapie bei Cholezystitis, Cholangitis und Pankreatitis. *Internist* **2000**; 41:168-174.

- Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, et al. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology* **1989**; 36:132-5.
- Mandell. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup>ed. 729-40. **1994**
- Mason GR. Bacteriology and antibiotic selection in biliary tract surgery. *Arch Surg* **1968**; 97:533-7.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard - fifth edition. In: NCCLS document M7-A5. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2000**
- Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* **1999**; 44:542-6.
- Pessa ME, Hawkins IF, Vogel SB. The treatment of acute cholangitis: Percutaneous transhepatic drainage before definite therapy. *Ann Surg* **1987**; 205:389-392.
- Pitt HA, Postier RG, Cameron JL. Biliary bacteria: significance and alterations after antibiotic therapy. *Arch Surg* **1982**; 117:445-9.
- Pitt HA, Postier RG, Cameron JL. Consequences of preoperative cholangitis and its treatment on the outcome of operation for choledocholithiasis. *Surg* **1983**; 94:447-452.
- Pschyrembel W, Zink C, Dornblüth O; *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Berlin New York **1990**; 470,1379.
- Schettler G, Greten H. Extrahepatische Gallenwege. In: *Innere Medizin, Band II*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, **1998**; 925-41.

Siegel JH, Rodriquez R, Cohen SA, et al. Endoscopic management of cholangitis: Critical review of an alternative technique and report of a large series. *Am J Gastroenterol* **1994**; 89:1142-1146.

Sturm AW. Antibiotic advice based on an intra-operative Gram-stain during cholecystectomy. *J Infect* **1985**; 10:240-8.

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei den Menschen zu bedanken, die mir während meiner Promotion mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Ich danke ganz besonders meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. T. Glück, für die Möglichkeit, an diesem interessanten Thema arbeiten zu dürfen. Ich bin ihm sehr dankbar für seine immerwährende Gesprächsbereitschaft, seine Anregungen und Geduld, die er mir stets entgegengebracht hat.

Herr Dr. B. Ehrenstein hat mir von Anfang an in allen Bereichen sowie bei der Fertigstellung der Arbeit geholfen. Seine Tür stand immer für mich offen. Ich danke ihm auch dafür, dass mit seiner Hilfe diese Arbeit publiziert werden konnte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H-J. Linde, der mir von Seiten der Mikrobiologie eine große Hilfe war.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. P. Piso für die freundliche Mitwirkung als Zweitgutachter.

## **8 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Hoegerl, geb. Salamon

Vorname: Lea Marie

Adresse: Fauststr. 40a  
81827 München

Geburtsdatum: 30.04.1974

Geburtsort: Mainz

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

1980-1984: Besuch der Grundschule, Westerbürg

1984-1986: Besuch der Orientierungsstufe, Westerbürg

1986-1993: Besuch des Konrad-Adenauer-Gymnasiums, Westerbürg

### **Studium**

1994-1999: Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

1995: Naturwissenschaftliche Vorprüfung

1997: Zahnärztliche Vorprüfung

1999: Staatsexamen, Erteilung der Approbation als Zahnärztin

2004: Fachgespräch, Bayerische Landes Zahnärztekammer, München;  
Fach Zahnärztin für Kieferorthopädie

### **Auslandsaufenthalt/Famulatur**

1993-1994: sechsmonatiges Spanischstudium an der Universidad de  
Salamanca, Spanien  
1998: dreimonatige Famulatur an der Universidad de Odontologia,  
La Plata, Argentinien

### **Berufstätigkeit**

12/1999-02/2001: Zahnärztliche Vorbereitungsassistentin, Praxis Dr. Salamon, ZA  
Hobert, Westerbürg  
03/2001-05/2001: Kieferorthopädische Weiterbildungsassistentin, Praxis Dres.  
Hahn, Hamburg  
07/2001-07/2003: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Poliklinik für Kieferorthopädie,  
Klinikum der Universität Regensburg  
09/2003-12/2005: Kieferorthopädische Weiterbildungsassistentin, Praxis Dres.  
Drosner, München  
Seit 04/2006: Selbständige Tätigkeit als Kieferorthopädin in eigener Praxis,  
Haar bei München